Aus der medizinischen Veterinärklinik der Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. H. Jakob

Vergleichende Untersuchungen über den Nachweis von Gallenfarbstoff im Pferde- und Rinderharn

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

der veterinär-medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von
ANDREAS GUSTAV MÜLLER
Tierarzt aus Metz

Gießen 1936

Buchdruckerei W. Kleinekathöfer, Goslar am Harz

Aus der medizinischen Veterinärklinik der Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. H. Jakob

Vergleichende Untersuchungen über den Nachweis von Gallenfarbstoff im Pferde- und Rinderharn

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde

der veterinär-medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von
ANDREAS GUSTAV MÜLLER
Tierarzt aus Metz

Gießen 1936

Buchdruckerei W. Kleinekathöfer, Goslar am Harz

Gedruckt mit Genehmigung der
veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Gießen

Referent:
Provessor Dr. H. Jakob

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsübersicht

Einleitung

Schrifttum

Eigene Versuche

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Lebenslauf

Einleitung

Es hat sich mit Recht die Erkenntnis Bahn gebrochen, daß man alles, unmittelbar oder mittelbar, was mit der Erkrankung eines Tieres in Zusammenhang stehen könnte, zu beachten hat, sei es um eine etwaig gestellte Diagnose stützen zu können; sei es, um erst zu einer solchen zu gelangen. Mehr denn je ist der Tierarzt verpflichtet, zu einer möglichst genauen Diagnose zu gelangen, kann er doch nur hierdurch oft Werte erhalten und so den Bestrebungen der Volkswirtschaft Rechnung tragen. Eine nicht unwichtige Stellung zur Erreichung dieses Zieles nimmt u. a. die Untersuchung des Harnes ein, worauf Jakob (14) schon vor 32 Jahren mit Recht mit den Worten hingewiesen hat „ohne dieselbe übersehen wir manche Erkrankung und wir machen uns eines groben Fehlers schuldig, wenn wir den wichtigen Harnapparat nur oberflächlich oder gar nicht untersuchen. Schließt dann die Harnanalyse die Gesamtuntersuchung eines Tieres ab, so werden wir, abgesehen von einzelnen atypisch verlaufenden und zweifelhaften Fällen, viel leichter imstande sein, eine richtige Diagnose zu stellen."

Schrifttum

Die chemische Untersuchung des Harnes erstreckt sich u. a. auf Gallenfarbstoffe und bevor auf die diagnostische Bedeutung ihrer Nachweise und auf die Untersuchung letzterer eingegangen wird, seien verschiedene Ansichten über die Bildungsstätte der Gallenfarbstoffe erwähnt, ferner sei auf die Sekretion und die Wirkung der Galle eingegangen.

Nach Bürker (3) geht der Gallenfarbstoff, der zu den wesentlichen Bestandteilen der Galle, dem Sekretionsprodukt der Leber, zählt, aus dem Blutfarbstoff hervor und er ist in der menschlichem Galle im wesentlichen Bilirubin (C_{36} H_{36} O_6 N_4), ein eisenfreies Derivat des Blutfarbstoffes und das Natriumsalz einer schwachen Säure. Bei der Bereitung des Bilirubins aus Blutfarbstoff wird Eisen frei und bleibt in der Leber. Bilirubin kann durch oxydierende Stoffe in Biliverdin (C_{32} H_{36} O_8 N_4) verwandelt werden. Mit Gallenfarbstoff verwandt ist Hämatoporphyrin (C_{34} H_{38} O_6 N_4), das man erhält, wenn man zu Blut Hb oder Hämatin konzentrierte Schwefelsäure zusetzt und erwärmt.

Nach Malkmus-Oppermann (22) werden die G.-F. ebenfalls aus dem Blutfarbstoff gebildet, Bildungsstätte ist die Leber.

Cohrs (4) bezeichnet den G.-F. als einen eisenfreien Abkömmling des Hämoglobins und führt an, daß die Bildungsstätte des G.-F. noch umstritten ist.

Nach Ellenberger-Scheunert (6) werden die G.-F. aus dem Hämoglobin zugrunde gehender roter Blutkörperchen in der Leber bereitet und zwar aus dem Hämatin, dessen Abbauprodukt Hämatoporphyrin dem G.-F. Bilirubin chemisch nahesteht. Daß die Bildungsstätte der G.-F. die Leber ist, folgt daraus, daß bei Vögeln, denen die Leber exstirpiert oder aus dem Kreislauf ausgeschaltet wurde, keine G.-F. nachweisbar sind. Da bei Säugetieren auch ohne Leber G.-F. gebildet werden, wird der Schluß gezogen, daß die G.-F. auch wohl außerhalb der Leber an anderen Orten produziert werden. Als die beiden Farbstoffe der Galle werden hier das rotgelbe Bilirubin (C_{32} H_{36} N_4 O_6) und ein Oxydationsprodukt desselben, das grüne Biliverdin, C_{32} H_{36} N_4 O_8 genannt, außerdem nach Dastre und Floresco als Zwischenstufe zwischen beiden das Biliprasin.

Schwarz (33) führt die Gallenfarbstoffe als die spezifischen Bestandteile der Galle, das Sekret der Leberzellen, auf. Nach ihm sind die Gallenfarbstoffe das orangegelbe Bilirubin und sein Oxydationsprodukt, das grüne Biliverdin. Als Muttersubstanz wird das Hämoglobin bezeichnet, aus dem die Gallenfarbstoffe in den Leberzellen gebildet werden, doch „sollen auch die Kupfferschen Sternzellen der Leber und das retikuläre Gewebe der Milz und des Knochenmarkes die Fähigkeit der G. F. besitzen. Lepehne (20) nimmt ebenfalls einen weitergehenden Standpunkt ein. Nach ihm, gestützt auf eigene Versuche und ein umfangreiches Literaturstudium, kommt eine dualistische Auffassung d. h. Gallenfarbstoffbildung innerhalb und außerhalb der Leber, den Tatsachen am nächsten. Das Gallenbilirubin stammt teils aus dem Blutbilirubin, teils ist es hepatozellulär, also innerhalb der Leberzellen gebildet. Lepehne lehnt ab, daß die Bilirubinbildung rein extrahepatozellulär vor sich geht und daß die Leber lediglich Ausscheidungsorgan der G.-F. sei, ferner aber auch die Auffassung, daß der G.-F. ausschließlich oder faßt ausschließlich innerhalb der Leberzellen gebildet wird. Einen endgültigen Entscheid über das Problem der Gallenfarbstoffbildung läßt er jedoch durchaus offen.

Über die Sekretion der Galle und über die Vorgänge, die sich dabei abspielen, seien die Ansichten von Bürker (3), Schwarz (33) und Ellenberger-Scheunert (6) angeführt, letztere ausführlicher, da ja die Physiologie bei ihnen besondere Berücksichtigung findet. Bürker setzt die Momente, die für die Sekretion der Galle in Betracht kommen, denen der Pankreas gleich; es sind dies 1. hormonaler Antrieb durch Sekretion, das auf dem Blutwege Pankreas und Leber anregt, 2. chemischer Reiz durch Verdauungsprodukte und 3. nervöser Einfluß. Die Sekretion befördern die gallensauren Salze nach ihrer Einführung ins Blut.

Schwarz (33) beschreibt, daß die Sekretion der Galle kontinuierlich erfolgt, es bestehen aber erhebliche Schwankungen hinsichtlich der sezernierten Menge; während des Schlafes und im Hunger ist sie eingeschränkt, beim Verdauungsvorgang verstärkt. Die Gallensäuren, vom Darm aus resorbiert, veranlassen auf dem Blutwege die Leberzellen zur Sekretion.

Nicht bekannt sind Sekretionsnerven für die Galle. Im Gegensatz zu den Tieren ohne Gallenblase, wie z. B. beim Pferd, bei denen die Galle auch kontinuierlich in das Duodenum entleert wird, erfolgt dei Tieren mit Gallenblase eine Beförderung der kontinuierlich sezernierten Galle schubweise in die Gallenblase. Beeinflußt wird dieser Vorgang durch Drucksteigerungen im ductus hepato-entericus, wobei die Gallenblase als Sammel- und Überlaufbehälter dient. Die Galle wird periodisch auf dem Reflexwege durch ausgeglichenes und geordnetes Zusammenspiel der kontraktilen Ampulle des ductus hepato-entericus und der Gallenblase entleert, hierdurch wird eine Substanz, bestehend aus Leber- und Blasengalle in kleinen Mengen in den Zwölffingerdarm gleichsam gespritzt, der Spinkter ist hierbei erschlafft. Die Ampulle des ductus hepato-entericus und die Gallenblase werden motorisch innerviert, mit fördernden Fasern von den N. vagi, mit hemmenden Fasern von den N. splanchnici.

Wie Ellenberger und Scheunert (6) die Absonderungen der Galle und die anregenden Momente für diesen Vorgang beschreiben sei im Folgenden auszugsweise wiedergegeben:

Sie halten es schwierig, die Bedingungen und den Verlauf der Gallensekretion klar zu erkennen, da die Galle außer einem Verdauungssaft auch ein Exkret darstellt. Deshalb schon muß die Gallenbildung gegenüber anderen Sekreten ununterbrochen vor sich gehen und, wenn man von vasomotorischen Einflüssen absieht, in starkem Maße unabhängig von dem Nervensystem sein. Die Verdauung hat insofern beschränkten Einfluß, als sie nur zeitliche Steigerungen der Gallenbildung bedingt.

Bei der Absonderung der Galle ist der Einfluß des Nervensystems unbedeutend. Asher und Eiger (1) haben den N. vagus als echten sekretorischen Nerven für die Leber erkannt, jedoch besitzt er kaum eine praktische Bedeutung. Anders verhält es sich mit den Vasomoteren. Bedingen die Vasomotoren eine Verminderung der arteriellen Blutzufuhr, dann sinkt die Sekretion, bewirken sie eine Vermehrung des Zuflusses, dann steigt die Sekretion. Ob das Großhirn einen Einfluß auf die Gallensekretion hat, ist nicht näher dekannt.

Manchmal wurde kurz nach der Nahrungsaufnahme vermehrte Gallensekretion beobachtet, diese steht wahrscheinlich in Zusammenhang mit dem Übertritt sauren Mageninhaltes in den Darm.

Seit langem vermutete man einen Einfluß seelischer Erregungen, er scheint seine Erklärung in der vom Nervensystem abhängigen Entleerung des Gallengangsystemes zu finden.

Blut und Blutzirkulation (Menge, Beschaffenheit, Blutdruck, Strömung) haben großen Einfluß auf die Gallensekretion.

Die Leber ist ein ungemein blutreiches Organ. Versorgt wird sie von der arterielles Blut führenden A. hepatica und der V. portae. Das venöse Blut letzterer ist mit Verdauungs-, Gärungs- und Fäulnisprodukten beladen. Das Blut kommt mit den Leberzellen in innigste Berührung. Beim Verdauungsvorgang nimmt die Blutmenge der Leber erheblich zu, damit gleichzeitig auch die Gallenbildung. Minderung des Blutgehaltes und der Blutströmung in der Leber bedingt Minderung der Gallensekretion. In gegenseitiger Abhängigkeit steht die Blutströmung in der Leberarterie und

in der Pfortader. Wird die Strömung in einem Gefäße gehemmt, wird sie in dem anderen beschleunigt. Das Hauptmaterial für die Gallensekretion liefert die Pfortader, deren Kapillargebiet in den Leberläppchen liegt, während das Blut der Leberarterie wesentlich der Ernährung der Leber dient. Schaltet man die Pfortader aus, dann wird die Gallensekretion sehr bald ganz oder fast ganz aufgehoben, schaltet man dagegen die Leberarterie aus, dann besteht die Sekretion eine Zeitlang in vollem Maße fort. Mithin ist die Pfortader vor allem das funktionelle und die Arteria hepatica das ernährende Gefäß der Leber.

Im Blute kreisende Substanzen, die auf die Leberzellen unmittelbar einwirken, sind als eigentliche Sekretionsreize anzuführen, bei dieser - humoralen - Erregung sind es 1. aufgesaugte Gallenbestandteile, 2. aufgesaugte Verdauungsprodukte und 3. Substanzen, die auf bestimmte Reize in der Duodenalschleimhaut gebildet werden.

Im ersten Fall spricht man von einem enterohepatischen Kreislauf. Die Gallensekretion steigert sich, wenn Galle in den Darm gebracht wird, stark gallentreibend wirkt auch die Einführung von Gallensäure oder von cholsauren Salzen. Wird die Galle aus dem ductus choledochus nach außen abgeleitet, dann tritt Minderung der Gallensekretion ein.

Im zweiten Fall sind besonders Verdauungsprodukte des Eiweißes wirksam. Deshalb steigt die Gallensekretion einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme mit dem Einsetzen der Resorption.

Im dritten Fall kommen HCl und Salzlösungen in Betracht. So ruft das Einbringen von Salzsäure Gallenabsonderung hervor, von der Darmschleimhaut aus Salzlösungen (Na - sulfat, Na - phosphat).

Der Ablauf der Sekretion und die Menge der abgesonderten Galle stehen in Beziehung zur Nahrungsaufnahme und zur Menge und Beschaffenheit der aufgenommenen Nahrung. Erwähnenswert sind die Gallenmengen, die während eines Tages gebildet werden. Berücksichtigen muß man, daß sie großen Schwankungen unterliegen. Sie werden für den Menschen nach Capemann und Winstow mit 700-800 ccm, für den Hund bei 25 kg Gewicht mit 250 ccm, für das Schaf mit 300-400 g, für das Rind mit 2-6 kg und für das Pferd mit 5-6 kg angegeben. Wie bereits erwähnt, wird ein Teil der in den Darm gelangten Gallenbestandteile dort resorbiert und der Leber auf dem Blut- und Lymphwege erneut zugeführt (entero-hepatischer Kreislauf).

Bestimmte Reize (Übertritt von Magenbrei, Fleischextrakten, Fetten und dgl.) veranlassen stets den Abfluss der Galle in den Darm. Zu Beginn der Verdauung gelangt ein Gemisch von eingedickter Blasengalle und der dann vermehrt sezernierten Lebergalle in den Darm. Die Muskulatur der Gallengänge und der Gallenblase bewirkt die Beförderung der Galle. Unterstützend wirken dabei die Bewegungen des Zwerchfelles beim Atmen. Regulierend auf den Galleneintritt in den Darm wirken der Sphinkter an der Gallengangsmündung und die Darmmuskulatur. Die Füllung und Entleerung der Gallenblase erfolgt unregelmäßig, Gesetzmäßigkeiten sind nicht zu erkennen. Bekannt ist ihre große Resorptionskraft. Die Gallenblase beteiligt sich, da sie nach neueren Ergebnißen motorisch scheinbar fast gar nicht tätig ist, wahrscheinlich in besonderem Maße am Ausgleich der Druckunterschiede, die in den Gallengängen durch Atmung, Bewegungen des

Darmes usw. bewirkt werden. Die Exstirpation der Gallenblase wird ohne Folgen vertragen, bei erhaltenem Sphinkter finden sich darnach manchmal die Gallengänge oder der Rest des ductus cysticus erweitert. Hierdurch wird auf die Beteiligung am Druckausgleich hingewiesen.

Der N. vagus und splanchnicus sorgen für die Beförderung der Galle. Reflektorisch erfolgt sie bei Reizung der Duodenalschleimhaut. Wird der N. splanchnicus central gereizt, erfolgt Erschlaffung des Sphinkters, wird der N. vagus gereizt, erfolgt Kontraktion desselben.

Neuerdings werden gleichsinnige Nerveneinflüße auf die Gallenblase geleugnet.

Zum Schluß weisen Ellenberger und Scheunert (6) darauf hin, daß der Einfluß seelischer Vorgänge auf die Gallenentleerung beachtungswert sei und sich in der bekannten Ansicht auspräge, daß Ärger, Schreck und sonstige psychische Momente Gelbsucht hervorrufen könnten.

Nach Bürker (3) beruht die physiologische Bedeutung der Galle insbesondere auf ihre Einwirkung auf die Fettverdauung. Die gallensauren Salze wirken als Aktivatoren des Steapsins, ein fettspaltendes Pankreasferment; ferner werden durch die Galle Fette emulgiert, die Fettsäuren in Lösung gehalten, die Darmbewegungen angeregt und die Fäulnisprozesse im Darm gehemmt. Vermag die Galle, wie beim Ikterus, nicht in den Darm zu gelangen, dann ist der Kot sehr fettreich, hat einen viel übleren Geruch und ist wegen Fehlens von Gallenfarbstoffen verfärbt.

Der Einfluß der Galle auf die Darmverdauung besteht nach Schwarz (33) in einer Verstärkung der Wirkung der Pankreasfermente und in einer Förderung der Fettspaltung; durch Herabsetzung der Oberflächenspannung unterstützt die Galle die Emulgierung der Fette, außerdem wirkt sie als Lösungsmittel für die Fettsäuren, wobei diese sich durch Paarung an die Desoxycholsäure zu Choleinsäuren verbinden und in Lösung gehen.

Nach Scheunert (29) wirkt die Galle auf die Eiweisverdauung dadurch, daß sie sich mit dem aus dem Magen in den Darm gelangten Chymus mischt und die im sauren Mageninhalt gelösten Eiweißkörper und peptischen Verdauungsprodukte fällt. Ferner unterstützen die gallensauren Salze die Wirkung des Trypsins und des Labfermentes des Prankreassaftes.

Bedeutend ist die Mitwirkung der Galle bei der Fettverdauung. Sie enthält zwar selbst kein fettspaltendes Ferment, die Salze der Gallensäuren vergrößern aber die fettspaltende Wirkung der Pankreaslipase im alkalischen Reaktionsbereich. Des weiteren ist die Galle imstande, große Mengen von Fettsäuren in eine wasserlösliche Form überzuführen und zu lösen. Zum Teil verbinden sich diese dabei mit dem Alkali des Pankreas- und Darmsaftes und der Galle zu Seifen. In einer solchen Lösung stellen sie wieder ein Lösungsmittel freier Fettsäuren dar. Weiterhin wird der Galle eine Beteiligung an der Kohlehydratverdauung zugesprochen, weil sie bei den Herbivoren und dem Schweine nach Ellenberger und Hofmeister (5) ein sehr schwaches diastatisches Ferment enthält und weil sie die Wirkung der Pankreasdiastase befördert.

Die alkalische Galle hat keine fäulnishemmenden Eigenschaften, lediglich wirken die freien Gallensäuren antiseptisch. Auch wirkt die Galle auf die Darmperistaltik. Nach Schüpbach (32) wird die des Dünndarms

gehemt und die des Dickdarms beschleunigt. Galle stellt ferner ein Exkret dar, bei ihrer Bildung und Sekretion werden schädliche und unbrauchbare Stoffe aus dem Blute entfernt.

Wichtig ist nunmehr das Auftreten von G.-F. im Harn und die Folgerung aus solchem Verhalten. Nach Jakob (13) ist die Anwesenheit von G.-F. z. B. im Harn der Hunde (Cholurie) bei sehr vielen Hunden, wenigstens in geringer Menge, nachweisbar. Dabei sind oft keinerlei Störungen oder Krankheitssymptome wahrzunehmen. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um klinisch nicht nachweisbare geringe Darmkatarrhe oder geringe Paracholien nervöser oder autotoxischer Art. Vermehrt sind die G.-F. bei Leberleiden verschiedener Art und Genese, die mit Ikterus einhergehen, weiterhin bei Blutdissulutionen im Verlaufe von Intoxikationen und Infektionen, so u. a. bei Piroplasmose.

Nach Malkmus-Oppermann (22) tritt Cholurie ein bei Gallestauung in der Leber, hervorgerufen durch Verschwellung oder Verschleimung des ductus choledochus, bei Duodenalkatarrh, weiterhin bei Tumoren, Parasiten und Konkrementen, die den Abfluß der normal gebildeten Galle hindern; bei Lupinose und Phosphorvergiftung durch Schwellung der Leber und Stauung der Galle beim Sinken des Blutdruckes (chronische Herzkrankheiten; Ikterus neonatorum). In den oben erwähnten Fällen enthält der Kot weniger Galle und erscheint aus diesem Grunde hell. Ferner tritt Cholurie ein, wenn sehr reichliche oder besonders dicke zähe Galle (Hypercholie) gebildet wird, die nicht glatt ablaufen kann, sondern sich staut und resorbiert wird. Es ist dies der Fall, wenn rote Blutkörperchen in großer Menge zerfallen; so z. B. bei Hämoglobinämie, Pyämie, Septikämie, Verbrennungen und inneren Blutungen, auch durch Blutgifte, besonders nach längerer Chloroformnarkose.

Über das Zustandekommen des Ikterus herrschen nach wie vor verschiedene Auffassungen. Einen kurzen Überblick gibt Cohrs (4):

„Die formale Genese des Ikterus ist noch nicht restlos geklärt, was damit zusammenhängt, daß die Bildungsstätte des G.-F. noch umstritten ist. Ursprünglich wies man die Gallenfarbstoffbildung der Leber und unter besonderen Umständen dem Blute zu. Dem hepatogenen Ikterus wurde der hämatogene Ikterus gegenübergestellt, bis durch die Versuche Minkowski's und Naunyn's der Leber allein die Rolle der Gallenfarbstoffbildung zugestanden wurde. Beide Forscher konnten an entleberten Gänsen, die mit Arsenwasserstoff, welcher stark hämolytisch wirkt, vergiftet worden waren, zeigen, daß bei ihnen kein Ikterus auftrat, wohingegen sich Gelbsucht bei Gänsen mit Leber einstellte. Damit war der Streit hepatogene oder anhepatogene Gallenfarbstoffbildung, d. h. Bildung in der Leber oder außerhalb der Leber, scheinbar dahin entschieden, daß der Gallenfarbstoff nur in der Leber entstehen kann. Vom kausalgenetischen Standpunkt unterschied man zwischen Stauungsikterus und hämolytischem Ikterus. Die Minkowski-Naunyn'sche Leber wurde dann in neuerer Zeit besonders durch die erweiterten Kenntnisse über das retikulo-endotheliale System und durch Beobachtungen über das Auftreten von G.-F. im Blut bei entleberten Hunden stark erschüttert. Durch zahlreiche Untersuchungen ist einwandfrei festgestellt worden, daß G.-F. aus dem Blutfarbstoff in den Zellen des

Speicherzellensystems innerhalb und außerhalb der Leber gebildet wird. In der Leber sind es die Kupfferschen Sternzellen. Fraglich ist noch, ob auch in den Leberparenchymzellen G.-F. gebildet wird.

Während die Anhänger Minkowski's und Naunyn's dies bejahen, lehnt dies die Aschoff'sche Schule fast direkt ab. Somit ist heute die Fragestellung folgende: hepatocellulär oder anhepatocellulär? Die Mehrzahl der Forscher hat sich der Aschoff'schen Lehre angeschlossen. Darnach wird der G.-F. in den Reticuloendothelien der Leber, den Kupfferschen Sternzellen, ferner aber auch in anderen Provinzen dieses Apparates außerhalb der Leber z. B. in den Sinusendothelien und Pulpareticulumzellen der Milz, gebildet, während ihn die Leberzellen nur speichern, vielleicht noch ausscheidungsfähig machen und mit Gallensäuren und Cholesterin in die Gallenkapillaren sezernieren. Infolge der verschiedenartigen Verteilung des reticuloendothelialen Apparates auf die einzelnen Organe bei den verschiedenen Tierarten, ergeben sich wesentliche Unterschiede bei der experimentellen Erzeugung des Ikterus. Darin ist auch die heutige andere Bewertung der genannten Versuche an entleberten Gänsen begründet. Beim Vogel enthält die Leber die Hauptmenge der Speicherzellen. Wird sie entfernt, entfällt der Hauptteil der Reticuloendothelien, also der Bildungszellen des Gallenfarbstoffes, und Ikterus bleibt mehr oder weniger aus, d. h. ein leichter Ikterus entsteht dennoch, da Milz und Knochenmark in geringem Maße den Farbstoff weitergeben".

Cohrs (4) unterscheidet mit Aschoff folgende drei Formen:

1. den Resorptionsikterus
2. den Retentionsikterus
3. den Superfunktionsikterus.

Die erste Form, der Resorptionsikterus ist auch als Stauungsikterus bekannt. Er kommt durch Behinderung des Gallenabflußes und der dadurch bedingten Rückstauung der Galle in die Gallengänge und Gallenkapillaren zustande. Bedingt wird dies kausalgenetisch durch Verlegung der größeren Gallengänge durch Gallensteine, durch Kompression, durch Geschwülste, Echinococcen, vergrößerte portale Lymphknoten, durch katarrhalische Schwellung und Schleimsekretion der Einmündungsstelle des ductus choledochus in das Duodenum. Weiterhin kommt der Stauungsikterus durch Eindickung der Galle bei Stauung in den kleinsten und kleinen Gallengängen, wenn deren Fortbewegung erschwert ist, zustande.

Die zweite Form, der Retentionsikterus tritt bei einer Schädigung der Leberzellen auf, die den Gallenfarbstoff nicht weiter verarbeiten und ableiten können. Der G.-F. wird direkt der Blut- und Lymphbahn übergeben (Parapedese). Dem Retentionsikterus dürfte die Gelbsucht bei toxischem Leberzerfall, akuter gelber Leberatrophie und bei ähnlichen Schädigungen zugerechnet werden. Eine Kombination des Retentionsikterus mit dem Resorptionsikterus ist möglich.

Die dritte Form, der Superfunktionsikterus stellt sich dann ein, wenn außerhalb der Leber übermäßig Gallenfarbstoff gebildet wird und dieser von den Leberzellen nicht vollständig aufgenommen und abgeleitet werden kann. Der Superfunktionsikterus tritt im Gefolge gesteigerten Blutabbaues ein und wird auch hämolytischer Ikterus genannt. Hierbei müssen

die Reticulo-Endothelien in- und außerhalb der Leber vermehrte Arbeit leisten. Die Gallensekretion ist vermehrt, die Galle dickflüssiger und pigmentreicher (Pleiochromie). Als Ursache kommen verschiedene Blutgifte (toxischer Ikterus), Infektionskrankheiten (septischer Ikterus) und mikroparasitäre Erkrankungen (Piroplasmose, Leptospirose) in Frage. Zum Superfunktionsikterus gehört beim Menschen der familiäre und der Ikterus neonatorum, deren Vorkommen bei Tieren noch zweifelhaft ist. Des weiteren gibt es noch einen Ikterus, dessen Entstehung noch nicht geklärt ist. Auch wird Ikterus bei Küken verschiedener Geflügelarten beobachtet, wobei Dottersackinfektionen eine primäre Stellung einnehmen dürften.

Nach Fröhner (7) unterschied man früher drei Formen des Ikterus, den catarrhalischen, den hepatogenen und den hämatogenen, der aber neuerdings als hepatogen aufgefaßt und auf eine reichliche Gallenfarbstoffbildung aus dem freigewordenen Hämoglobin in der Leber zurückgeführt werde. Des weiteren führt Fröhner den Ikterus neonatorum, den Ikterus gravis und den Ikterus iufektiosus an.

Der catarrhalische Ikterus kommt nach Fröhner am häufigsten beim Hund vor, sehr selten beim Pferd und Rind, sowie beim Schwein und bei der Katze vor. Nach Nieberle-Cohrs (24) ist die Annahme, daß der katarrhalische Ikterus als die häufigste Form des Ikterus, namentlich beim Hund anzusprechen sei, nicht berechtigt.

Fröhner (7) berichtet, daß der Ikterus neonatarum auch bei den Haustieren nicht selten ist. Er beruft sich dabei auf die Beobachtung, daß in Babolna die Füllen zuweilen schon gelbsüchtig zur Welt kommen oder nach 5-6 Tagen ikterisch werden; weiterhin weist er auf den § 33 der Ausführungsbestimmungen zum deutschen Fleischbeschaugesetz hin, wonach in den Schlachthäusern die Gelbsucht häufig bei Kälbern festzustellen sei.

Joest (15) bemerkt dazu, daß nur eine vorübergehende gutartige Gelbsucht neugeborener Tiere als echter Ikterus neonatorum gelten kann, die schweren tödlich verlaufenden Fälle sind nicht dazu zu rechnen, da sie infektiös-toxischer Art seien und meist durch Lebererkrankungen vom Nabel aus entstehen. Nach ihm bedarf die Frage noch näherer Untersuchung, ob es bei neugeborenen Tieren überhaupt ein dem Ikterus neonatorum des Menschen entsprechendes Leiden gibt.

Nach Marek (23) stellt sich der Ikterus neonatorum besonders bei neugeborenen Kälbern und Fohlen kurz nach der Geburt oder ausnahmsweise als ein angeborener Zustand ein, der zuweilen in einigen Tagen verschwindet, in der Mehrzahl der Fälle aber zum Tode führt.

Fröhner (7) bezieht den besonders bei Hunden beobachteten sogenannten schweren Ikterus (Ikterus gravis) in vielen Fällen auf einen vollständigen Verschluß des Gallenausführungsganges durch einen Schleimpfropf oder auf die Invagination des Duodenums, seltener kommen Druck der vergrößerten Milz, Pankreasneubildungen oder Kompression des Gallenganges durch ein Carzinom des Pylorus und Duodenums in Betracht; ferner scheinen auch Pilz-, Phosphor-, Kochsalzvergiftungen oder solche durch verdorbenes Fleisch vorzuliegen oder eine akute bakterielle Leberatrophie.

Nach Marek (23) beobachtet man in schweren Fällen Erscheinungen des sogenannten Ikterus gravis (hepatische Autointoxikation, Hepatotoxämie).

Diese Erscheinungen machen sich in erster Linie in nervöse Störungen wie Schlafsucht, Bewusstlosigkeit, Aufregungserscheinungen, Dyspnoe, mitunter in Cheyne-Stokes'sche Atmung, sowie Kollaps bemerkbar.

Nach Marek (23) werden die Erscheinungen des Ikterus gravis nur zum Teil durch Überladung der Körpersäfte mit Gallenbestandteile (Cholämie) hervorgerufen, zum größten Teil dürften sie veranlaßt sein durch Verminderungen der giftbindenden Fähigkeit der Leberzellen den giftigen Produkten der Eiweißfäulnis gegenüber, ferner durch die N-haltigen Vorstufen des Harnstoffes und durch Abbaustoffe der Eiweißverdauung im Darm.

Den Ikterus infektiosus (Weil'sche Krankheit) beschreibt Fröhner (7) als eine schwere Infektionskrankheit des Menschen. die unter dem Bilde des Ikterus gravis verläuft; bedingt wird sie durch Spirochäten und vermittelt durch Stechfliegen, künstlich ist sie auch auf Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde und Affen übertragbar (Uhlenhut und Fromme).

Joest (15) rechnet den Ikterus infektiosus zu den Ikterusformen mit noch nicht ganz geklärter Pathogenese. Nach ihm handelt es sich um eine akute, durch Spirochäten hervorgerufene fieberhafte, im allgemeinen gutartige Infektionskrankheit, sie kennzeichnet sich durch Ikterus, Milztumor, Nephritis und multiple Blutungen in verschiedenen Organen; es ist bis jetzt noch nicht einwandfrei entschieden, ob die Weil'sche Krankheit spontan auch bei Tieren vorkommt. Joest hat mehrfach Fälle von Ikterus beim Hunde seziert, die dem pathologisch-anatomischen Befunde nach als Weil'sche Krankheit hätte angesprochen werden können. Seine bisher in zwei Fällen ausgeführte Übertragung auf Meerschweinchen mißlang jedoch.

Seyfarth (34) bezeichnet die Weil'sche Krankheit als eine eigentümliche akute Infektionskrankheit, wahrscheinlich ist sie stets mit einer toxischen Schädigung der Leberzellen verbunden und verläuft mit Ikterus. Vorzugsweise werden Männer im jugendlichen und mittleren Alter von ihr befallen. Sie wird häufig in kleinen Epidemien in Kasernen, in Schulen, in Badeanstalten und dgl. beobachtet. Während des Weltkrieges kam die Krankheit unter den Soldaten an den verschiedensten Orten in epidemischer Ausbreitung zur Beobachtung und dabei gelang es auch, die spezifischen Krankheitserreger, eine Spirochätenart, festzustellen, die im Blut, im Urin, in der Spinalflüßigkeit und in den Organen der Kranken regelmäßig nachgewiesen werden konnten. Nach Reiter und Hübener (26) kann die Krankheit auch auf Meerschweinchen übertragen werden. Inada und Ido (12) haben in Japan bei der dort nicht seltenen Weil'schen Krankhait unabhängig von den deutschen Forschern dieselben „Leptospiren" nachgewiesen und Leptospira iktero-haemorrhagicae genannt.

Seyfarth (34) beschreibt weiter, daß es sich um eine sehr feine, der Länge und den Windungen nach wenig charakteristische Spirochätenart handelt, die mit Giemsalösung färbbar ist; die etwa 7-15 μ langen Leptospiren haben an den Enden, mitunter auch im Verlaufe der Windungen knöpfchenartige Anschwellungen, auf besonderen Nährböden gelingt ihre künstliche Züchtung.

Seyfarth glaubt, daß wahrscheinlich Ratten durch ihren Kot und Urin zur Verbreitung der Leptospiren beitragen, vielleicht kommen auch blutsaugende Insekten bei der Übertragung in Frage, ferner hält er Kontaktinfektionen

für möglich. Beachtenswert sind die neueren Auffassungen über die Beziehungen der Weil'schen Krankheit und der Stuttgarter Hundeseuche zueinander. Den Erreger der letzteren sieht man ebenfalls in einer Spirochäte, wenn auch ihre absolute Wesensgleichheit mit dem Erreger der Weil'schen Krankheit umstritten ist. Den Ausführungen von Schloßberger und Pohlmann (30) nach ist die Mehrzahl der von ihnen angeführten Autoren von der ätiologischen Identität der Weil'schen Krankheit und der Stuttgarter Hundeseuche überzeugt, während Lukeš (21) den Standpunkt vertritt, daß die Erreger des menschlichen Ikterus infektiosus und der Stuttgarter Hundeseuche als verschiedene Leptospirenarten zu betrachten seien. Begründet wird dies mit dem verschiedenen Verlauf der experimentellen Erkrankung des Meerschweinchens nach Einimpfung von infektiösem menschlichem bzw. Hundematerial.

Schloßberger und Pohlmann (30) bezeichnen weiterhin als eine Art von Mittelstellung zwischen obigen Anschauungen die Auffassung von Klarenbeek uud Schüffner (18), wonach - in Holland wenigstens - das klinische Krankheitsbild der Stuttgarter Hundseuche teils durch die typische Weilspirochäte, teils aber durch eine als besondere Art oder als besonderer Typus anzusehende serologisch und auch hinsichtlich der Infektiosität für Meerschweinchen abweichende Leptospire hervorgerufen werden kann; nach Befunden von Klarenbeek und Schüffner kommen umgekehrt die Spirochäten des Hundetypus (Spirochäta canicola) gelegentlich als Erreger menschlicher Weilerkrankungen in Betracht.

Nach Klarenbeek (17) steht die bei den an Stuttgarter Hundeseuche gestorbenen Hunden besonders im Lumen der Tubuli contorti in großer Menge nachweisbaren Spirochäte, für die er den Namen „Spirochäta (Leptospira) ictero-uraemiae canis" vorschlägt, morphologisch der Weilspirochäte nahe; später gelang es ihm die Spirochäte reinzuzüchten und er konnte feststellen, daß das Serum der an Stuttgarter Hundeseuche erkrankten Hunde agglutinierend und lytisch auf typisch Weilstämme (von Ratten und Menschen) einwirkte.

In Gemeinschaft mit Mitarbeitern fand Klarenbeek weiterhin, daß sich in serologischer Hinsicht die von Hunden isolierten Spirochätenstämme nicht einheitlich verhielten. Die serologisch abweichenden Stämme ließen im Vergleich mit den typischen Weilstämmen nur eine geringe Infektiosität im Meerschweinchenversuch erkennen und riefen auch nach künstlicher Virulenzsteigerung niemals Ikterus hervor, deshalb wurden sie als besondere Leptospirenart unter der Bezeichnung „Spirochaeta canicola" von der Spirochaeta icterohaemorrhagica abgetrennt.

Wirth (35) gibt in seiner Abhandlung „Das Stuttgarter Hundeseuche-Problem" einen Überblick über Experimente und Betrachtungen nach dieser Richtung hin. Hervorgehoben werden müssen seine eigenen Versuche, namentlich die Impfversuche mit Material von Stuttgarter Hundeseuche. Wirth kommt dabei u. a. zu folgender Stellungnahme:

Wesensgleich mit dem Ikterus infektiosus (der Weil'schen Krankheit) der Hunde ist die in Wien beobachtete Gelbsucht (Ikterus gravis) bei Hunden. Die künstliche Übertragung auf Saugwelpen und Meerschweinchen ist gelungen. Leptospiren wurden in den Nieren, der künstlich infizierten

Versuchstiere und in den Nieren, von denen das Ausgangsmaterial stammt, nachgewiesen. In Wien kommt die von Zeit zu Zeit in heftigen Seuchengängen auftretende Stuttgarter Hundeseuche in Form vereinzelter Fälle ständig vor. Die Leptospiren lassen sich in Nierenschnitten dieser Seuchenfälle mit großer Regelmäßigkeit nachweisen, der Harn lebender Hunde enthält im Leben oft lebende oder tote Leptospiren.

Der Sektionsbefund, das Blutbild und das klinische Bild des natürlichen Ikterus infektiosus und der natürlichen Stuttgarter Hundeseuche, sowie die künstliche Übertragungsart stimmen bei obigen beiden Krankheiten miteinander und mit dem Krankheitsbild bei Versuchswelpen überein.

Wesensgleich ist die Stuttgarter Hundeseuche mit dem Ikterus infektiosus (der Weil'schen Krankheit) der Hunde; die Stuttgarter Hundeseuche ist die gelbsuchtfreie Form der Weil'schen Krankheit.

Kantorowicz (16) nimmt auf Grund einiger von ihm angeführten Fällen eine Verwandtschaft, wenn nicht eine Gleichheit der Erreger der Stuttgarter Hundeseuche mit den Spirochäten der beim Menschen vorkommenden Weil'schen Krankheit an.

Nunmehr seien einige bekannte Gallenfarbstoffproben angeführt, die zunächst außer Nr. 2 zum Nachweis der Gallenfarbstoffe vergleichend dienen sollen:

1. Methode nach Gmelin-Tiedemann (8)
2. „ „ Grimbert (9)
3. „ „ Hammarsten (10)
4. „ „ Huppert-Salkowski-Steensma (11)
5. „ „ Jakob (13)
6. „ „ Krokiewicz (19)
7. „ „ Rosin (28)
8. „ „ Obermeyer und Popper (25)
9. „ „ Rosenbach (27)

Später wird auch die Methode nach Betz (2) berücksichtigt.

Methode nach Gmelin-Tiedemann:

Die Reaktion beruht auf Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin (grüne Färbung).

Man gibt in ein Ragenzglas etwa 5 ccm konzentrierte, schwach gelbgefärbte Salpetersäure (auf 100 ccm Salpetersäure hat man 1-2 Tropfen rauchende Salpetersäure hinzugesetzt) und schichtet darüber bei nahezu horizontal gehaltenem Glase (evtl. auch mit einer Pipette) die gleiche Menge nicht filtrierten Harn. An der Berührungsstelle oder auch etwas oberhalb derselben entsteht dann bei Anwesenheit von Gallenfarbstoffen ein smaragdgrüner Ring. Diese grüne Farbe verteilt sich bei reichlichen Gallenfarbstoffen bald auf die gesamte Harnmenge. An der Grenze bildet sich mehr ein violettroter oder gelblicher Ring. Charakteristisch ist die grüne Farbe, da blau, violett und rot auch durch andere Farbstoffe wie Indikan, Urobilin entstehen kann. Sind die letzteren in großer Menge vorhanden, dann hindern sie die Farbenentwicklung.

Enthält die Salpetersäure zu viel salpetrige Säure, dann tritt oft eine zu intensive Reaktion auf und ist die Ringbildung undeutlich (Kochen vermeiden, Explosionsgefahr).

Methode nach Grimbert:

10 ccm Harn werden mit 5 ccm 10% $BaCl_2$-Lösung geschüttelt. Der durch Zentrifugieren von der Flüssigkeit getrennte Niederschlag, welcher Phosphorsäure, Schwefelsäure und das Bilirubin als Baryumsalz enthält, wird mit 4 ccm Alkohol, der 4 Volumen 25% Salzsäure enthält, ca. 1 Minute auf dem Wasserbad gekocht. Die Flüssigkeit kann farblos sein, wenn Bilirubin nicht vorhanden ist, oder blaugrün bis dunkelgrün bei Gegenwart von Gallenfarbstoffen. Wenn sich nur eine bräunliche Verfärbung der Flüssigkeit kundgibt, so kann die Möglichkeit bestehen, daß zu wenig Säure vorhanden war und die Oxydation sich nicht vollständig entwickeln konnte; in solchen Fällen gibt man einige Tropfen H_2O_2 zu und erhitzt neuerdings auf dem Wasserbad, bis die Farbe deutlich grün erscheint.

Schreck (31) gibt die Fällungsmethode von Grimbert wie folg an:

10 ccm des zu untersuchenden filtrierten Harnes werden mit 5 ccm 10% Chlorbaryumlösung versetzt. Es entsteht ein Niederschlag, mit dem die im Harn enthalten gewesenen Gallenfarbstoffe zu Boden gerissen werden, und welcher je nach der Menge der anwesenden Gallenpigmente hellgelb bis braungelb gefärbt ist. Hierauf wird zentrifugiert. Der Zentrifugenrückstand bzw. das Zentrifugensediment wird mit 5 ccm Salzsäure-Alkohol (100 ccm Alkohol enthalten 4 ccm Salzsäure) aufgeschwemmt und langsam erwärmt. Die Gallenfarbstoffe gehen allmählich unter hellgrüner bis smaragdgrüner Farde (je nach Menge) in Lösung.

Methode nach Hammarsten:

Hammarsten's Reagens (Gemisch von 19 ccm einer 25% Salzsäure und von 1 ccm einer 25% Salpetersäure). Man läßt dies einige Zeit stehen, bis es gelblich geworden ist.

1 ccm dieses Reagens wird zuerst mit 4 ccm Alkohol (95-96%) verdünnt. Enthält der Harn viel Gallenfarbstoff, so tritt bereits nach Zusatz einiger Tropfen Harn zu 2-3 ccm des Reagens eine charakteristische grüne bis blaugrüne Färbung auf. Sind nur wenig Gallenfarbsoffe neben anderen Farbstoffen vohanden, so fällt man zuerst 10 ccm des nicht alkalisch reagierenden Harnes mit einigen Kubikzentimetern Baryum- oder Kalziumlösung (10%), zentrifugiert, gießt den Bodensatz ab und übergießt diesen mit 1-2 ccm des Reagens. Die auftretende Grünfärbung spricht für die Anwesenheit von Gallenfarbstoffen. Bei gallenfarbstoffreichen Urinen tritt auch Grünfärbung ohne Alkoholzusatz auf.

Methode nach Huppert-Salkowski-Steensma:

Zu 10 ccm Harn werden 10 Tropfen Na_2CO_3 und 20 Tropfen $CaCl_2$ zugefügt. Die etwaige Anwesenheit von Bilirubin wird als Bilirubinkalk niedergeschlagen und zentrifugiert. Einige Male wird der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen und zentrifugiert. Die Flüssigkeit wird nunmehr grün bei Anwesenheit von Gallenfarbstoff.

Methode nach Jakob:

Zur Ausführung der Schaum- oder Schüttelprobe bringt man in ein Reagenzglas eine geringe Menge (3-5 ccm) Harn. Das Röhrchen wird gut geschlossen und dann mehrere Male gut geschüttelt. Ist der Schaum deutlich gelb gefärbt, dann enthält der Harn sicher Gallenfarbstoffe (in der Praxis können bei stark positiven Ausfall selbst weitere chemische Reak-

tionen auf Gallenfarbstoffe dann entbehrlich sein).

Methode nach Krokiewicz:

Man mischt in einem Reagenzglas je einen ccm einer 1%igen wässrigen Lösung von Sulfanilsäure und einer eben solchen von Natriumitrit. Von dieser Mischung gießt man wenige Tropfen, höchstens ½ ccm, zur gleichen Menge Harn. Die Mischung nimmt rubinrote Färbung an, die auf Zusatz 1-2 Tropfen konzentrierter Salzsäure und einer vielfachen Menge Aqua dest. in Amethystviolett umschlägt. Stark gallenfarbstoffhaltiger Harn ist zu verdünnen.

Methode nach Rosin:

Rosin überschichtet eine verdünnte 10%ige alkoholische Lösung der officinellen Jodtinktur (10 ccm Tinct. Jodi zu 100 ccm Spirit.) mit dem Harn, wodurch es gelingt, den Nachweis sehr geringer Mengen von Gallenfarbstoff im Harn zu liefern. Man füllt etwas von dem zu untersuchenden Harn in ein Reagenzglas und gießt verdünnte Jodtinktur (etwa 2-3 ccm) so vorsichtig in das schräg gehaltene Glas, welches den Harn enthält, daß die Jodtinktur von dem Harn überschichtet wird. Sofort oder nach einer Minute tritt an der Grenzschicht zwischen Harn und Jodtinktur ein grasgrüner Ring auf, welcher sich längere Zeit, oft stundenlang hält. Wenn der Harn keinen Gallenfarbstoff enthält, so tritt an der Grenze nur eine einfache Entfärbung des gelben Harnfarbstoffes ein, sodaß sich dort ein hellgelber oder fast farbloser Ring bildet.

Methode nach Obermeyer und Popper:

Als Reagens dient eine Lösung von Aqua dest. 625, Alkohol (95%) 125 ccm, Kochsalz 75 g, Jodkalium 12 g, Tinct. Jodi (10%) 3·5 ccm. Mit dieser Lösung wird der Harn geschichtet. Es entsteht an der Grenze der Schichten ein grüner Ring.

Methode nach Rosenbach:

Läßt man ikterischen Harn durch gewöhnliches weißes Filtrierpapier filtrieren, so färbt sich dies intensiv gelb bis braun. Tropft man nun auf die Innenfläche dieses so veränderten Papiers (d. h. auf die der Flüßigkeit zugewandt gewesenen Seite) mit einem Glasstabe einen Tropfen konzentrierter, wenig (fast garnicht) rauchender Salpetersäure, so wird die betupfte Stelle gelb, dann gelbrot, am Rande schön violett; an der Peripherie bildet sich ein intensiv blauer Ring und an diesen schließt sich sogleich ein immer deutlicher werdender, zuletzt smaragdgrüner Kreis. Am besten ist es, das Papier in feuchtem Zustande, ohne es nach dem Filtrieren erst trocknen zu zu lassen, betupfen, da die Reaktion dadurch etwas intensiver erscheint. Lässt man den Tropfen Salpetersäure über die Innenfläche des Filters herablaufen, so zeigt sich eine längliche Figur, die auf das Schönste alle Farbenveränderungen zeigt, deren unterer Teil jedoch, entsprechend der von oben nach unten zunehmenden stärkeren Tingierung des Filters eine deutlichere Farbenreaktion zeigt als der obere. Je weiter man nach dem engeren Ende des Filters zu die Probe anstellt, desto schöner ist, entsprechend der größeren dort imbibierten Farbstoffmenge, der Farbwechsel. Die Farben bleiben nebeneinander sehr lange, bisweilen stundenlang, bestehen und lassen sich also gut demonstrieren. Im durchfallenden Lichte treten die gefärbten Partien bisweilen auffallend deutlich hervor, namentlich der Ring. Selbst bei ziemlich bedeutender Verdünnung des ikterischen Harnes läßt sich das

Farbenspiel deutlich erkennen, doch natürlich in bebeutend geringerer Intensität. Taucht man Fließpapier in ikterischen Harn nur ein, und betupft darin mit Salpetersäure, so ist die Reaktion nicht so prägnant, entsprechend der geringeren Menge des imbibierten resp. niedergefallenen Farbstoffes; ja der grüne Ring fehlt meist ganz.

Lässt man das mit Gallenfarbstoff imprägnierte Filter völlig trocknen und versucht nach einigen Tagen wiederum die Reaktion durch Betupfen mit schwach rauchender Salpetersäure hervorzurufen, so bildet sich nur ein roter Fleck und um diesen ein verwaschener mattblauer Ring. Befeuchtet man jetzt eine Stelle des Filters mit dest. Wasser und tropft nun auf die befeuchtete Stelle Salpetersäure, so bildet sich ein prachtvoll smaragdgrüner Fleck, der sich bald blau färbt, und endlich entsteht in der Mitte eine rotviolette Färbung, sodaß wir hier ein Farbenspiel in umgekehrter Reihenfolge vor uns haben, erst grün, dann blau, endlich violett.

In farbstoffreichen, aber nicht ikterischen Urinen läst sich das Farbenspiel nicht zeigen.

Methode nach Betz:

Man tropft vorsichtig eine 10%ige Lösung von Ammoniak in den evtl. zweimal verdünnten Harn; an der Berührungsfläche tritt eine schöne grüne Farbe auf.

Eigene Versuche:

Bei der folgenden vergleichenden Untersuchung auf Gallenfarbstoff wurde stets frischer Pferde- oder Rinderharn verwandt und nach vorherigem Filtrieren diesem Rindergalle, in einem Falle Hammelgalle zugesetzt.

Es bedeuten:

(+)	schwach positiv
+	positiv
+ +	stark positiv
—	negativ
±	zweifelhaft

1. Rinderharn, enthaltend 25 Prozent Rindergalle.

Gmelin	+
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	(+)
Jakob	++
Krokiewicz	—
Obermeyer und Popper	++
Rosin	—
Rosenbach	—

2. Rinderharn, enthaltend 16,6 Prozent Rindergalle.

Gmelin	++	
Huppert-Salkowski-Steensma	++	
Hammarsten	±	
Jakob	++	
Krokiewicz	+	
Obermeyer und Popper	±	Ring vorhanden, jedoch nicht grün.
Rosin	—	
Rosenbach	—	

3. Rinderharn, enthaltend 20 Prozent Rindergalle.

Gmelin	±
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	±
Jakob	+
Krokiewicz	—
Obermeyer und Popper	(+)
Rosin	—
Rosenbach	—

4. Rinderharn, enthaltend 20 Prozent Rindergalle.

Gmelin	±
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	±
Jakob	±
Krokiewicz	—
Obermeyer und Popper	—
Rosin	—
Rosenbach	—

5. Rinderharn, enthaltend 10 Prozent Rindergalle.

Gmelin	++
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	±
Jakob	+
Krokiewicz	—
Obermeyer uod Popper	++
Rosin	±
Rosenbach	—

6. Rinderharn, enthaltend 5 Prozent Rindergalle.

Gmelin	±
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	—
Jakob	—
Krokiewicz	—
Obermeyer und Popper	—
Rosin	—
Rosenbach	—

7. Pferdeharn, enthaltend 20 Prozent Hammelgalle.

Gmelin	+
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	±
Jakob	±
Krokiewicz	–
Obermeyer und Popper	±
Rosin	–
Rosenbach	–

8. Pferdeharn, enthaltend 20 Prozent Rindergalle.

Gmelin	+
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	±
Jakob	+
Krokiewicz	–
Obermeyer und Popper	±
Rosin	–
Rosenbach	–

9. Pferdeharn, enthaltend 10 Prozent Rindergalle.

Gmelin	++
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	+
Jakob	+
Krokiewicz	–
Obermeyer und Popper	++
Rosin	(+)
Rosenbach	–

10. Pferdeharn, enthaltend 16,6 Prozent Rindergalle.

Gmelin		+
Huppert-Salkowski-Steensma		++
Hammarsten		±
Jakob		(+)
Krokiewicz		—
Obermeyer und Popper	±	Ring vorhanden, nicht grün.
Rosin		—
Rosenbach		—

11. Pferdeharn, enthaltend 20 Prozent Hammelgalle.

Gmelin	+
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	(+)
Jakob	(+)
Krokiewicz	—
Obermeyer und Popper	(+)
Rosin	—
Rosenbach	—

12. Pferdeharn, enthaltend 16,6 Prozent Rindergalle.

Gmelin	++
Huppert-Salkowski-Steensma	++
Hammarsten	+
Jakob	(+)
Krokiewicz	—
Obermeyer und Popper	±
Rosin	—
Rosenbach	—

Aus vorstehender Tabelle ist zu ersehen, daß keine gleichmäßigen Ergebnisse erzielt wurden. Es muß bei wiederholten Versuchen vermutet werden, daß die Rindergalle, obwohl sie zu den Versuchen stets frisch aus dem Gießener Schlachthof geholt und dem Harn in frischem Zustand zugesezt wurde, nie von gleicher oder annährend gleicher Beschaffenheit war. Die Ursache hierfür mag vielleicht mit in der Fütterung und Haltung der Tiere liegen. Ferner ist aus vorstehender Tabelle zu ersehen, daß die Methode nach Rosenbach in keinem Falle eine Reaktion ergab, deshalb wurde von ihrer weiteren Anwendung abgesehen. Weiterhin ersieht man, daß die Probe nach Huppert-Salkowski-Steensma als zuverlässigste und beste erscheint.

Um ein einigermaßen gleichbleibendes Versuchs- und Ausgangsmaterial zu erhalten und zu behalten, wurde Rindergalle in dem Exsiccator der medizinischen Veterinärklinik eingedampft. 100 ccm ergaben 2,5 g pulverisierte Galle. 0,5 g dieser pulverisierten Galle wurden in 150 ccm Aqua dest. gelöst, diese Lösung sei A genannt.

Nachstehende Versuche wurden ausgeführt.

1. Ein Pferdeharn, dem kein Gallenfarbstoff zugesetzt war, ergab folgende Resultate:
   Es waren sämtliche Reaktionen negativ, außer der Huppert-Salkowski-Steensma'schen Probe, die positiv ausfiel.
2. Ein weiterer Versuch mit anderem Pferdeharn, dem ebenfalls kein Gallenfarbstoff zugesetzt war, fiel wie folgt aus;
   Es waren sämtliche Reaktionen, zu denen auch die Methode nach Grimbert hinzugenommen wurde, negativ, außer der Huppert-Salkowski-Stensma' schen Probe, die stark positiv ausfiel.
3. Ein Rinderharn ohne Gallenfarbstoffzusatz reagierte in ähnlicher Weise, d. h. sämtliche Reaktionen einschließlich der Grimbert'schen waren negativ, außer der Huppert-Salkowski-Steensma'schen Probe, die in diesem Falle schwach positiv ausfiel.
4. Zu 10 ccm Pferdeharn wurden 4 ccm A-Lösung zugefügt. Die Reaktion nach der Huppert-Salkowski-Steensma'schen Probe war schwach hellgrün. Derselbe Harn ergab ohne Zusatz von A nach derselben Methode ebenfalls eine schwach hellgrüne Reaktion.

Diese Ergebnisse, die auch wiederholt an anderen nicht angeführten Versuchen (ca. 20) beobachtet wurden, wiesen auf eine Unzuverlässigkeit der Methode nach Huppert-Salkowski-Steensma hin und so wurde diese Methode für die weiteren Untersuchungen und Versuche nicht mehr verwandt. An Stelle dieser wurde die Methode nach Grimbert mit in Betracht gezogen. Sie wurde auf ihre Zuverlässigkeit wie folgt geprüft:

Zu 10 ccm Pferdeharn wurden 15 ccm A-Lösung zugesetzt und kräftig geschüttelt. 10 ccm dieser Lösung wurden zur Grimbert'schen Probe verwandt. Die Reaktion verlief grün/gelb.

Mit demselben Harn, jedoch ohne Zusatz von A-Lösung wurde ebenfalls die Grimbert'sche Probe vorgenommen. Die Reaktion dieser Kotrollprobe verlief weißlich, milchig/trüb.

Um auch die anderen Proben mit zu berücksichtigen wurde eine neue Gallenfarbstofflösung B, bei der 100 ccm Aqua dest. 1 g pulverisierte Galle enthielt, hergestellt. Zunächst wurden 20 ccm dieser B-Lösung zu 40 ccm

Rinderharn zugesetzt. Die Probe nach Grimbert ergab eine hellgrüne, also positive Reaktion (die Kontrollprobe ergab eine trübe weißgraue, negative Reaktion).

Nachstehend der Verlauf der vorgenommenen Reaktionen:

Gmelin	+
Grimbert	+
Hammarsten	±
Jakob	undeutlich
Krokiewicz	−
Obermeyer und Popper	−
Rosin	−

40 ccm B-Lösung wurden zu 40 ccm Rinderharn zugesetzt. Folgende Reaktionen wurden hiermit vorgenommen:

Betz		weiß/grüne Ringbildung
Gmelin		+
Grimbert		++
Hammersten	±	grün/weißer Ring vorhanden
Krokiewicz	±	Farbänderung vorhanden
Obermeyer und Popper		−
Rosin	±	dunkle Ringbildung

Nachstehende Versuche mit Pferdeharn (Patient der Med. Vet. Klinik, Diagnose: Ikterus gravis) verliefen wie folgt:

Betz	+
Gmelin (nicht angesäuert)	++
Gmelin (Harn angesäuert)	++
Grimbert	++
Hammarsten	+
Jakob	++
Krokiewicz	++
Obermeyer und Popper	−
Rosin	−

Da auch diese Versuchsergebnisse nicht befriedigten, wurde, ähnlich dem Vorgehen von K. A. Müller (23a) von der Firma Merck, Darmstadt chemisch reines Bilirubin bezogen.

Es wurde eine Stammlösung hergestellt, bestehend aus 0,05 g chem. rei-Bilirubin, 10 ccm Aqua dest., und zur besseren Löslichkeit (nach Müller) 5 Tropfen Kalilauge zugefügt.

Unter K=Kontrollversuch ist Harn ohne Zusatz von Gallenfarbstoff bzw. Stammlösung zu verstehen.

Nachstehende Versuche mit dieser Stammlösung: Zu 50 ccm Pferdeharn wurden 20 Tropfen Stammlösung zugefügt. (30 Tropfen Stammlösung wiegen 1 g, somit wiegt 1 Tropfen 0,033 g).

Betz	—
Betz K	—
Gmelin	—
Gmelin K	—
Grimbert	+ Sediment: dunkelgrün. Lösung: hellgrün
Grimbert K	- Sediment: grau/weiß. Lösung: grauweiß
Jakob	± etwas gelblich, jedoch undeutlich.
Jakob K	—
Hammarsten	—
Hammarsten K	—
Krokiewicz	—
Krokiewicz K	—
Obermeyer und Popper	—
Obermeyer und Popper K	—
Rosin	—
Rosin K	—

Zu 50 ccm Pferdeharn wurden 10 Tropfen Stammlösung zugefügt:

Betz	± undeutlich, an Berührungsstelle schwach grüner Ring
Betz K	—
Gmelin	—
Gmelin K	—
Grimbert	+
Grimbert K	—
Hammarsten	—
Hammarsten K	—
Jakob	—
Jakob K	—

Krokiewicz	±	
Krokiewicz K	±	ähnliche Reaktion
Obermeyer und Popper	—	
Obermeyer und Popper K	—	
Rosin	—	
Rosin K	—	

Zu 25 ccm Rinderharn wurden 20 Tropfen Stammlösung zugefügt.

Betz	—	
Betz K	—	
Gmelin	±	
Gmelin K	—	
Grimbert (+)	Sediment grün/grau	
Grimbert K —	Sediment gelb/weiß	
Hammarsten	—	
Hammarsten K	—	
Jakob	—	
Jakob K	—	
Krokiewicz	—	
Krokiewicz K	—	
Obermeyer und Popper	—	
Obermeyer und Popper K	—	
Rosin	—	
Rosin K	—	

Aus vorstehend angeführten Versuchen ist zu ersehen, daß zum Nachweis von Gallenfarbstoffen im Pferde- und Rinderharn mit der Methode nach Grimbert die besten Ergebnisse erzielt wurden, während sich die Jodproben als ungeeignet erwiesen.

Der Harn des Patienten mit Ikterus gravis zeigt im Vergleich zu den physiologischen Harnen, denen künstlich bis zu gleicher Farbtönung Rindergalle zugesetzt wurde, weitaus mehr positive Reaktionen.

Bei der Ausführung der Methode nach Grimbert ist folgendes zu beachten:

Nachdem man im Zentrifugenröhrchen zu dem Rückstand Salzäure-Alkohol zugefügt hat, darf man nicht unmittelbar das Röhrchen erwärmen, da dieses dann leicht zerspringt. Man löst vielmehr den Zentrifugenrückstand mit Hilfe eines Glasstabes in Salzsäure-Alkohol auf, schüttelt (oft kann man schon jetzt eine Reaktion erkennen) und gießt diese Lösung in ein Regenzglas,

das nunmehr erwärmt wird.

Zusammenfassung:

Wie aus dem Schrifttum hervorgeht, treten Gallenfarbstoffe im Harn bei den mannigfachsten Krankheitszuständen auf und es ist unbedingt wichtig, diesen auf das Vorhandensein von Gallenfarbstoff hin zu prüfen.

1. Die Prüfung der einzelnen Reaktion mit Hilfe des Zusatzes von Rindergalle ergibt keine genaue Auswertung. Begründet ist dies darin, daß die einzelnen Rindergallen verschieden sind, d. h. es ist ihre jeweilige Zusammensetzung und Konsistenz zu berücksichtigen. Der Zusatz von zäher dickflüssiger Galle mit einem hohen spezifischen Gewicht ergibt andere Resultate als der mengenmäßig gleiche Zusatz von wässriger dünnflüssiger Galle mit einem niederen spezifischen Gewicht.
2. Bei dem künstlichen Zusatz von Gallenfarbstoffen zum Harn spielen sich offensichtlich ganz andere Vorgänge chemischer Natur ab, als wenn der Gallenfarbstoff unter pathologischen Verhältnissen in den Harn gelangt, und dieses wirkt sich auch auf den Verlauf der einzelnen Reaktion aus.
3. Bei den vorgenommenen Versuchen hat sich die Methode nach Grimbert zum Nachweis von Gallenfarbstoffen im Pferde- und Rinderharn als zuverlässigste erwiesen. Ihre Verwendung setzt allerdings im Gegensatz zu der Gmelin'schen Probe, die deshalb vielleicht die gebräuchlichste ist, den Besitz einer Zentrifuge voraus.

Am Schluße meiner Arbeit spreche ich auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Jakob für die Überlassung des Themas und für die jederzeit bereitwillig entgegengebrachte Unterstützung meinen aufrichtigen und ergebensten Dank aus.

Literaturverzeichnis:

1. Asher und Eiger	zitiert n. Ellenberger-Scheunert, Vergleichende Physiologie d. Haussäugetiere 1925, S. 266
2. Betz	zitiert n. Blumenthal, Pathologie d. Harnes am Krankenbett 1903, S. 101
3. Bürker	Die Lebensvorgänge des menschlichen Körpers 1925, S. 18; S. 64. - 68; S. 91
4. Cohrs, P.	Nieberle-Cohrs, Lehrbuch der spez, pathol. Anatomie d. Haustiere 1931, S. 370 - 73
5. Ellenberger und Hofmeister	zitert n. Ellenberger-Scheunert, Vergleichende Physiologie d. Haussäugetiere 1925, S. 264
6. Ellenberger und Scheunert	Lehrbuch d. vergleichenden Physiologie 1925 S. 262 - 68
7. Fröhner	Fröhner-Zwick, Lehrbuch d. spez. Pathologie u. Therapie d. Haustiere 1922, Bd. 1, S. 262 - 66
8. Gmelin-Tiedemann	zitiert nach Jakob, Innere Krankheiten des Hundes 1924, S. 213

9. Grimbert	zitiert nach Schreck, Der klinische Nachweis der Gallenfarbstoffe im Hundeharn und dessen Bedeutung. Inaug.-Diss. Giessen 1910
10. Hammarsten	zitiert nach Jakob, Innere Krankheiten des Hundes 1924, S. 212
11. Huppert-Salkowski-Steensma	zitiert nach einem Merkblatt über Harnuntersuchung von Prof. Wester, Utrecht/Holland.
12. Inada und Ido	zitiert nach Seyfarth, Strümpell-Seyfarth, Lehrbuch d. spez. Pathol. u. Therapie d. inneren Krankheiten 1934, 1. Bd. S. 233 ff.
13. Jakob, H.	Innere Krankheiten des Hundes 1924 S. 212/13 ff.
14. Jakob, H.	Berl. tierärztl. Wschr. 1904, S. 298 ff.
15. Joest, E.	Spez. pathol. Anatomie d. Haustiere 1921, Bd. 2, S. 60-64
16. Kantorowicz	Berl. tierärztl. Wschr. 1935, Nr. 24, S. 372-74
17. Klarenbeek	zitiert nach Schloßberger und Pohlmann. Sonderabdruck aus dem Zentralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 1. Abt. Originale 1936, Bd. 136.
18. Klarenbeek und Schüffer	zitiert nach Schloßberger und Pohlmann. Sonderabdruck aus dem Zentalblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 1. Abt. Originale 1936, Bd. 136.
19. Krokiewicz	zitiert nach Sahli. Lehrbuch d. klinischen Untersuchungsmethoden f. Studierende und prakt. Ärzte 2. Bd., 1. Hft. S. 39-42
20. Lepehne, G.	D. Problem d. Gallenfarbstoffbildung innerhalb u. außerhalb der Leber. Fol. haematol. Bd. 39, S. 277-366
21. Lukes	zitiert nach Schloßberger und Pohlmann. Sonderabdruck aus dem Zentralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 1. Abt. Originale 1936, Bd. 136.
22. Malkmus-Oppermann	Grundrtß d. klin. Diagnostik der inneren Krankheiten der Haustiere 1935 S. 182/83.
23. Marek	Hutyra-Marek, Spez. Pathologie und Therapie d. Haustiere 1922, Bd. 2, S. 399-403
23a. Müller, K. A.	Die Gallenfarbstoffreaktionen und ihre praktische Verwendbarkeit bei ikterischem Omnivorenharn Diss. Leipzig 1924
24. Nieberle-Cohrs	Lehrbuch d. spez. pathol. Anatomie d. Haustiere 1931, S. 370 ff.
25. Obermeyer und Popper	zitiert nach Sahli. Lehrbuch d. klinischen Untersuchungsmethoden f. Studierende und prakt. Ärzte 2. Bd, 1. Hft. S. 39-42.

26. Reiter u. Hübener — zitiert nach Seyfarth, Strümpell-Seyfarth, Lehrbuch d. spez. Pathol. u. Therapie d. inneren Krankheiten 1934 1. Bd. S. 233 ff.

27. Rosenbach — Zur Untersuchung des Harnes auf Gallenfarbstoff, Zentralblatt f. d. med. Wissenschaften 14. Jg., 1876, S. 5

28. Rosin — Eine empfindliche Probe für den Nachweis von Gallenfarbstoff im Harn. Ref. Berl. tierärztl. Wschr. 1893, S. 348.

29. Scheunert — Ellenberger-Scheunert, Vergleichende Physiologie d. Haussäugetiere 1925 S. 266 ff.

30. Schloßberger und Pohlmann — Sonderabdruck aus dem Zentralblatt f. Bakteriologie, Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten 1. Abt. Originale 1936, Bd. 136

31. Schreck — Der klinische Nachweis der Gallenfarbstoffe im Hundeharn u. dessen Bedeutung. Inaug.-Diss. Gießen 1910

32. Schüpbach — zitiert nach Ellenberger-Scheunert, vergleichende Physiologie d. Haussäugetiere 1925, S. 264

33. Schwarz, K. — Grundzüge der Physiologie des Menschen und der Tiere. S. 196-98

34. Seyfarth — Strümpel-Seyfarth, Lehrbuch der spez. Pathol. u. Therapie d. inneren Krankheiten. 1934, 1. Bd. S. 233 ff.

35. Wirth — Wiener tierärzl. Mschr. 22. Jg, H. 5

Lebenslauf

Am 4. Juli 1908 wurde ich, Andreas Gustav Müller, zu Metz als Sohn des jetzigen Gasthausbesitzers Andreas Müller und dessen Ehefrau Augustine, geborene Szepanski geboren. 1914 besuchte ich die Vorschule zu Brüssel, 1915 eine Volksschule zu Krefeld, 1915 - 18 die höhere Deutsche Schule zu Brüssel, 1919 eine Bürgerschule zu Magdeburg, 1920/21 die höhere Privatschule zu Stolberg, 1921/22 die Oberrealschule zu Cöthen, 1922/29 das Realgymnasium zu Goslar und 1929/30 das Fürst Otto Realgymnasium zu Wernigerode, wo ich am 8. März 1930 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommer-Semester 1930 - 33 studierte ich in Hannover an der Tierärztlichen Hochschule. Dortselbst bestand ich am 22. 4. 1932 die tierärztliche Vorprüfung. Von Sommer-Semester 1933 ab studierte ich in Gießen, habe außerdem in den Jahren 33/34 bei 3. R. R. 16 7 Monate Dienst getan. Am 18. 4. 35 bestand ich die Prüfung vor der tierärztlichen Prüfungskommission. Nach dem Examen beschäftigte ich mich in der medizinischen Veterinärklinik zu Gießen mit vorliegender Arbeit, war 3 Monate als Praktikant an dem Schlachthof zu Gießen tätig und habe außerdem wiederholt vertreten.